

Attorney Docket No.: 980689/HG

IN THE UNITED STATES PATENT
AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : Shinichi KURAHATA et al

Serial Number : 09/212,556

Filed : 16 Dec 1998

Art Unit : ~~1614~~

1623
OWENS

SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENT(S)

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

Sir:

Enclosed are Certified Copy(ies); priority is claimed
under 35 USC 119:

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Filing Date</u>
JAPAN	9-354499	December 24 1997
JAPAN	10-015306	January 28 1998
JAPAN	10-204907	July 21 1998
JAPAN	10-269444	September 24 1998

Respectfully submitted,

Frishauf, Holtz, Goodman
Langer & Chick, P.C.
767 Third Avenue - 25th Fl.
New York, N.Y. 10017-2023
TEL: (212) 319-4900
FAX: (212) 319-5101
HG/pob

Herbert Goodman
Reg.No. 47,081

RECEIVED

APR 08 1999

MATRIX CUSTOMER
SERVICE CENTER

CERTIFICATE OF MAILING

I hereby certify this
correspondence is being
deposited with the United
States Postal Service as First
Class mail in an envelope
addressed to: Assistant
Commissioner for Patents,
Washington, D.C. 20231 on the
date noted below.

Attorney: Herbert Goodman
Dated: March 5, 1999

MAR 12 1999

GROUP 18



日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

S/1109/212, J76
att unit 1614

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1997年12月24日

出願番号

Application Number:

平成 9年特許願第354499号

出願人

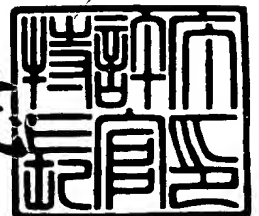
Applicant (s):

三共株式会社

1998年 9月25日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

伴佐山 建志



出証番号 出証特平10-3078200

【書類名】 特許願

【整理番号】 97202SM

【提出日】 平成 9年12月24日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/395

【発明の名称】 腫瘍増殖の予防又は抑制剤

【請求項の数】 15

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

【氏名】 蔵方 慎一

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

【氏名】 花井 雅治

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

【氏名】 金井 さおり

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

【氏名】 木村 富美夫

【特許出願人】

【識別番号】 000001856

【氏名又は名称】 三共株式会社

【代理人】

【識別番号】 100081400

【弁理士】

【氏名又は名称】 大野 彰夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100092716

【弁理士】

【氏名又は名称】 中田 ▲やす▼雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100096666

【弁理士】

【氏名又は名称】 室伏 良信

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010216

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9704937

【包括委任状番号】 9704935

【包括委任状番号】 9704936

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

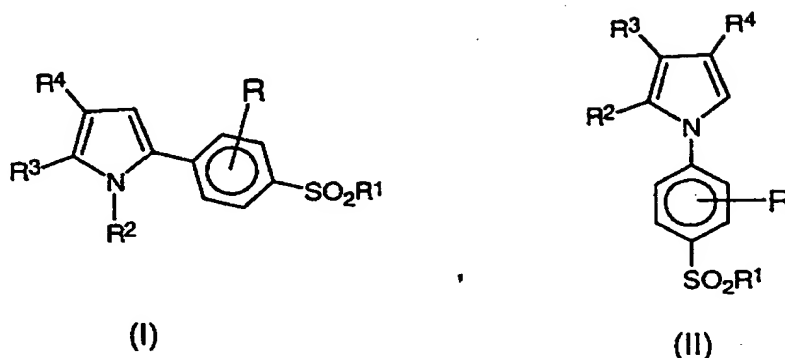
【発明の名称】 腫瘍増殖の予防又は抑制剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 (I) 又は一般式 (II)

【化1】



〔式中、

Rは、水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示し、

R¹ は、低級アルキル基、アミノ基又は式-NHR^a（式中、R^a は、生体内で除去される基を示す。）を有する基を示し、

R² は、フェニル基、或いは、＜置換基群A＞及び＜置換基群B＞より選択される基により置換されたフェニル基を示し、

R³ は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、又は＜置換基群A＞より選択される基により置換された低級アルキル基を示し、

R⁴ は、水素原子、低級アルキル基、＜置換基群A＞より選択される基により置換された低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、＜置換基群A＞及び＜置換基群B＞より選択される基により置換されたアリール基、アラルキル基、或いは、＜置換基群A＞及び＜置換基群B＞より選択される基により置換されたアラルキル基を示す。〕

で表される化合物又はその薬理上許容される塩を含有する腫瘍増殖の予防又は抑制剤。

＜置換基群A＞

水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基。

<置換基群B>

低級アルキル基、アルカノイルオキシ基、メルカプト基、アルカノイルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、<置換基群A>より選択される基により置換された低級アルキル基、シクロアルキルオキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、及び低級アルキレンジオキシ基。

【請求項2】

請求項1において、Rが、水素原子、フッ素原子、塩素原子又はメチル基である、腫瘍増殖の予防又は抑制剤。

【請求項3】

請求項1において、Rが、水素原子である、腫瘍増殖の予防又は抑制剤。

【請求項4】

請求項1乃至3より選択されるいずれか1項において、 R^1 が、メチル基、アミノ基又はアセチルアミノ基である、腫瘍増殖の予防又は抑制。

【請求項5】

請求項1乃至3より選択されるいずれか1項において、 R^1 が、アミノ基又はアセチルアミノ基である、腫瘍増殖の予防又は抑制。

【請求項6】

請求項1乃至5より選択されるいずれか1項において、 R^2 が、フェニル基、或いは、<置換基群A1>及び<置換基群B1>より選択される基により置換されたフェニル基である、腫瘍増殖の予防又は抑制。

<置換基群A1>

ハロゲン原子、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基。

<置換基群B1>

低級アルキル基、メルカプト基、アルカノイルチオ基、<置換基群A1>より選択される基により置換された低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基及び低級アルキレンジオキシ基。

【請求項7】

請求項1乃至5より選択されるいずれか1項において、 R^2 が、フェニル基、

或いは、＜置換基群 A 1＞及び＜置換基群 B 2＞より選択される基により置換されたフェニル基である、腫瘍増殖の予防又は抑制。

＜置換基群 A 1＞

ハロゲン原子、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基。

＜置換基群 B 2＞

低級アルキル基、メルカプト基、アルカノイルチオ基、ハロゲン原子により置換された低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基及び低級アルキレンジオキシ基。

【請求項 8】

請求項 1 乃至 7 より選択されるいずれか 1 項において、 R^3 が、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、又は、＜置換基群 A 1＞より選択される基により置換された低級アルキル基である、腫瘍増殖の予防又は抑制。

＜置換基群 A 1＞

ハロゲン原子、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基。

【請求項 9】

請求項 1 乃至 7 より選択されるいずれか 1 項において、 R^3 が、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、又はハロゲン原子により置換された低級アルキル基である、腫瘍増殖の予防又は抑制。

【請求項 10】

請求項 1 乃至 9 より選択されるいずれか 1 項において、 R^4 が、水素原子、低級アルキル基、＜置換基群 A＞より選択される基により置換された低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、＜置換基群 A 1＞及び＜置換基群 B 3＞より選択される基により置換されたアリール基、アラルキル基、或いは、＜置換基群 A 1＞及び＜置換基群 B 3＞より選択される基により置換されたアラルキル基である、腫瘍増殖の予防又は抑制。

＜置換基群 A 1＞

ハロゲン原子、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基。

＜置換基群 B 3＞

低級アルキル基、＜置換基群 A＞より選択される基により置換された低級アル

キル基、及びシクロアルキルオキシ基。

【請求項 11】

請求項 1 乃至 9 より選択されるいずれか 1 項において、 R^4 が、水素原子、低級アルキル基、＜置換基群 A 2＞より選択される基により置換された低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、＜置換基群 A 2＞及び＜置換基群 B 4＞より選択される基により置換されたアリール基、アラルキル基、或いは、＜置換基群 A 2＞及び＜置換基群 B 4＞より選択される基により置換されたアラルキル基である、腫瘍増殖の予防又は抑制。

＜置換基群 A 2＞

水酸基、ハロゲン原子及び低級アルコキシ基。

＜置換基群 B 4＞

低級アルキル基、ハロゲン原子により置換された低級アルキル基、及びシクロアルキルオキシ基。

【請求項 12】

請求項 1 において、以下で表される化合物又はその薬理上許容される塩を含有する腫瘍増殖の予防又は抑制剤。

3-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

4-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

1-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

5-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロール、

2-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

1-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

ニル) ピロール、

4-エチル-2-(4-メトキシフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

4-メチル-2-(4-メチルチオフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(4-エトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

4-メチル-2-フェニル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(3, 4-ジメチルフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

4-メチル-1-(4-メチルチオフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

5-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

1-(3, 4-ジメチルフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

5-クロロ-1-(4-エトキシフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

5-クロロ-1-(4-メチルチオフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

1-(4-エチルチオフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

エニル) ピロール、

2-(3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

1-(4-メルカプトフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

1-(4-アセチルチオフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

1-(4-アセチルアミノスルホニルフェニル)-4-メチル-2-(4-メトキシフェニル) ピロール、

1-(4-アセチルアミノスルホニルフェニル)-4-メチル-2-(3, 4-ジメチルフェニル) ピロール。

【請求項13】

請求項1において、以下で表される化合物又はその薬理上許容される塩を含有する腫瘍増殖の予防又は抑制剤。

2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(4-エトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(3, 4-ジメチルフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

4-メチル-1-(4-メチルチオフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

1-(4-アセチルアミノスルホニルフェニル)-4-メチル-2-(3, 4-ジメチルフェニル) ピロール。

【請求項14】

腫瘍増殖の予防又は抑制剤を製造するための、請求項1乃至13より選択されるいずれか1項記載の化合物又はその薬理上許容される塩の使用。

【請求項15】

請求項1乃至13より選択されるいずれか1項において規定された化合物の少

なくとも1種の化合物と、5-フルオロウラシル誘導体とを、同時に、別々に、又は、逐次的に使用するために、含有する、腫瘍増殖の予防又は抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、1, 2-ジフェニルピロール誘導体を含有する腫瘍増殖の予防又は抑制剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

本発明の組成物の有効成分である、一般式(I)又は一般式(II)を有する化合物は、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)選択的阻害活性、炎症性サイトカイン(特にIL-1及びTNF α)産生抑制作用、ロイコトリエン(特にLTB₄)産生抑制作用、骨吸収抑制作用、鎮痛作用、抗炎症作用及び解熱作用を有することが知られている(欧州特許公開第799823号公報)。

以前より、アスピリンを代表とする従来型NSAIDS(非ステロイド鎮痛剤; COX-1及びCOX-2阻害剤)の服用と大腸癌の発生頻度とは、逆相関にあることが疫学的に知られていた。

また、アスピリンやサリンドラック等のNSAIDSは、癌転移抑制活性及び大腸癌発癌抑制活性のあることが前臨床試験において多数報告されており、大腸癌発癌予防剤として一部臨床試験に入っているものもある。

しかしながら、従来のNSAIDSは、COX-1及びCOX-2に対して非選択的であるために、どうしても副作用が生じることとなる。

そこで、より副作用の少ない、シクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害剤(COX-2選択的阻害剤)の抗腫瘍剤への展開に世界中の注目が集まりつつある。

【0003】

そして、こうした、COX-2選択的阻害剤については、MF-tricyclic (Oshima, M., et al., Suppression of Intestinal Polyposis in APC Δ ⁷¹⁶ Knockout Mice by Inhibition of Cyclooxygenase 2 (COX-2). Cell, 87, 803-809 (1996)) 及びセレコキシブ(Reddy, R. S., et al., Evaluation of Cyclooxyge

nase-2 Inhibitor for Potential Chemopreventive Properties in Colon Carcinogenesis, Cancer Res., 56, 4566-4569 (1996)) が、実験大腸ポリープ症の発症を抑制すること、並びに、SC-58125がある種のヒト大腸癌株に対し、増殖抑制効果を示すこと (Sheng, H., et al., Inhibition of Human Colon Cancer cell Growth by Selective Inhibition of Cyclooxygenase-2, J. Clin. Invest., 99, 2254-2259 (1997)) が知られている。

【0004】

しかしながら、前者については、実験系が、大腸癌を使用したモデル系ではなく、あくまで大腸癌の前段階であるポリープ症発症の予防でしかない。

【0005】

一方、後者については、ヒト大腸癌株に対する増殖抑制効果が認められた大腸癌株は、シクロオキシゲナーゼ-2発現株 (ヒト大腸癌株HCA-7) のみであって、シクロオキシゲナーゼ-2非発現株 (ヒト大腸癌株HCT-116) では、増殖抑制効果を示さないことが開示されている。さらに、後者については、ヒト大腸癌株に対する増殖抑制効果が認められた大腸癌株 (HCA-7) は、イン・ビトロ (in vitro) にても明らかな増殖阻害活性を示す大腸癌株であり、増殖抑制効果を示さない大腸癌株 (HCA-116) は、イン・ビトロ (in vitro) では増殖阻害活性を示さないことが開示されている。従って、増殖抑制効果を発現するか否かは、用いる大腸癌株に依存していることが分かり、他の癌、特に大腸癌についてさえも、増殖抑制効果を有するか疑わしい。

【0006】

更に、シクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害剤と、5-フルオロウラシル誘導体とを併用することによる、腫瘍増殖の予防又は抑制剤は知られていない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは、1, 2-ジフェニルピロール誘導体が、優れた腫瘍増殖の予防又は抑制作用を有することを見い出し、本発明を完成した。

【0008】

なお、従来技術は、癌細胞を皮下移植することにより効果を見ているが、本願

発明においては、より実際の治療に近いと考えられている (X. Fu, et al., Anticancer Res., 12 (1992))、同所移植系の担癌モデル系を使用して効果を見ている。

【0009】

そして、本願の化合物は、イン・ビトロ (in vitro) にて増殖阻害活性を示さない、あるいはシクロオキシゲナーゼ-2発現のない大腸癌株に対しても増殖抑制効果が認められ、また、マウス肉種にも効果があったことから、固形癌一般に増殖抑制効果があることが示唆される。

【0010】

更に、本願の他の課題としては、腫瘍増殖の予防又は抑制剤を製造するための、1, 2-ジフェニルピロール誘導体の使用、及び、1, 2-ジフェニルピロール誘導体の少なくとも1種の化合物と、5-フルオロウラシル誘導体とを、同時に、別々に、又は、逐次的に使用するために、含有する、腫瘍増殖の予防又は抑制剤を見出したことである。

【0011】

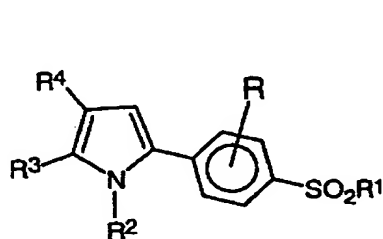
【課題を解決するための手段】

本発明の新規な、腫瘍増殖の予防又は抑制剤は、

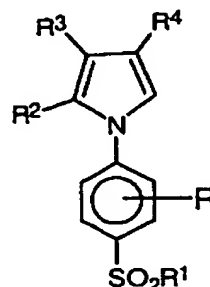
一般式 (I) 又は一般式 (II)

【0012】

【化2】



(I)



(II)

【0013】

〔式中、

Rは、水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示し、

R^1 は、低級アルキル基、アミノ基又は式 $-NHR^a$ （式中、 R^a は、生体内で除去される基を示す。）を有する基を示し、

R^2 は、フェニル基、或いは、＜置換基群A＞及び＜置換基群B＞より選択される基により置換されたフェニル基を示し、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、又は＜置換基群A＞より選択される基により置換された低級アルキル基を示し、

R^4 は、水素原子、低級アルキル基、＜置換基群A＞より選択される基により置換された低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、＜置換基群A＞及び＜置換基群B＞より選択される基により置換されたアリール基、アラルキル基、或いは、＜置換基群A＞及び＜置換基群B＞より選択される基により置換されたアラルキル基を示す。]

で表される化合物又はその薬理上許容される塩を含有し、

好適には、

(1) Rは、水素原子、フッ素原子、塩素原子又はメチル基であり、更に好適には、水素原子であり、

(2) R^1 は、メチル基、アミノ基又はアセチルアミノ基であり、更に好適には、アミノ基又はアセチルアミノ基であり、

(3) R^2 は、フェニル基、或いは、＜置換基群A 1＞及び＜置換基群B 1＞より選択される基により置換されたフェニル基であり、更に好適には、フェニル基、或いは、＜置換基群A 1＞及び＜置換基群B 2＞より選択される基により置換されたフェニル基であり、より好適には、フェニル基の置換基数が、1乃至3個であり、

(4) R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、又は、＜置換基群A 1＞より選択される基により置換された低級アルキル基であり、更に好適には、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、又はハロゲン原子により置換された低級アルキル基であり、

(5) R^4 は、水素原子、低級アルキル基、＜置換基群A＞より選択される基により置換された低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、＜置換基群A

1>及び<置換基群B 3>より選択される基により置換されたアリール基、アラ
ルキル基、或いは、<置換基群A 1>及び<置換基群B 3>より選択される基に
より置換されたアラルキル基であり、更に好適には、水素原子、低級アルキル基
、<置換基群A 2>より選択される基により置換された低級アルキル基、シクロ
アルキル基、アリール基、<置換基群A 2>及び<置換基群B 4>より選択され
る基により置換されたアリール基、アラルキル基、或いは、<置換基群A 2>及
び<置換基群B 4>より選択される基により置換されたアラルキル基であり、

より好適には、

以下で表される化合物又はその薬理上許容される塩を含有する腫瘍増殖の予防
又は抑制剤である。

3-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニ
ル)ピロール、

4-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニ
ル)ピロール、

1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル)ピロー
ル、

1-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェ
ニル)ピロール、

5-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルスルホニル
フェニル)ピロール、

2-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェ
ニル)ピロール、

1-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェ
ニル)ピロール、

4-エチル-2-(4-メトキシフェニル)-1-(4-スルファモイルフェ
ニル)ピロール、

2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニ
ル)ピロール、

4-メチル-2-(4-メチルチオフェニル)-1-(4-スルファモイルフ

エニル) ピロール、

2-(4-エトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

4-メチル-2-フェニル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(3, 4-ジメチルフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

4-メチル-1-(4-メチルチオフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

5-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

1-(3, 4-ジメチルフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

5-クロロ-1-(4-エトキシフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

5-クロロ-1-(4-メチルチオフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

1-(4-エチルチオフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

1-(4-メルカプトフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

1-(4-アセチルチオフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイル

フェニル) ピロール、

1-(4-アセチルアミノスルホニルフェニル)-4-メチル-2-(4-メトキシフェニル) ピロール、

1-(4-アセチルアミノスルホニルフェニル)-4-メチル-2-(3,4-ジメチルフェニル) ピロール。

【0014】

最も好適には、

以下で表される化合物又はその薬理上許容される塩を含有する腫瘍増殖の予防又は抑制剤である。

2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(4-エトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

2-(3,4-ジメチルフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

4-メチル-1-(4-メチルチオフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

1-(4-アセチルアミノスルホニルフェニル)-4-メチル-2-(3,4-ジメチルフェニル) ピロール。

【0015】

<置換基群A>

水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基。

【0016】

<置換基群A1>

ハロゲン原子、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基。

<置換基群A2>

水酸基、ハロゲン原子及び低級アルコキシ基。

<置換基群B>

低級アルキル基、アルカノイルオキシ基、メルカプト基、アルカノイルチオ基

、低級アルキルスルフィニル基、＜置換基群A＞より選択される基により置換された低級アルキル基、シクロアルキルオキシ基、ハロゲン低級アルコキシ基、及び低級アルキレンジオキシ基。

【0017】

＜置換基群B1＞

低級アルキル基、メルカプト基、アルカノイルチオ基、＜置換基群A1＞より選択される基により置換された低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基及び低級アルキレンジオキシ基。

【0018】

＜置換基群B2＞

低級アルキル基、メルカプト基、アルカノイルチオ基、ハロゲン原子により置換された低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基及び低級アルキレンジオキシ基。

【0019】

＜置換基群B3＞

低級アルキル基、＜置換基群A＞より選択される基により置換された低級アルキル基、及びシクロアルキルオキシ基。

【0020】

＜置換基群B4＞

低級アルキル基、ハロゲン原子により置換された低級アルキル基、及びシクロアルキルオキシ基。

【0021】

又、本発明の使用は、腫瘍増殖の予防又は抑制剤を製造するために、上記化合物又はその薬理上許容される塩の使用であり、

更に、本発明の腫瘍増殖の予防又は抑制剤は、上記化合物又はその薬理上許容される塩の少なくとも1種の化合物と、5-フルオロウラシル誘導体とを、同時に、別々に、又は、逐次的に使用するために、含有する。

【0022】

上記一般式（I）又は一般式（I-I）において、

R、 R^3 、〈置換基群A〉、〈置換基群A 1〉及び〈置換基群A 2〉の定義における「ハロゲン原子」、並びに、〈置換基群B 2〉及び〈置換基群B 4〉の定義における「ハロゲン原子により置換された低級アルキル基」の「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子を示し、好適には、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子である。

【0023】

R、 R^1 、 R^3 、 R^4 、〈置換基群B〉、〈置換基群B 1〉、〈置換基群B 2〉、〈置換基群B 3〉及び〈置換基群B 4〉の定義における「低級アルキル基」； R^3 、 R^4 、〈置換基群B〉、〈置換基群B 1〉及び〈置換基群B 3〉の定義における「〈置換基群A〉より選択される基により置換された低級アルキル基」の「低級アルキル基」；並びに、〈置換基群B 2〉及び〈置換基群B 4〉の定義における「ハロゲン原子により置換された低級アルキル基」の「低級アルキル基」とは、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を示し、好ましくは、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、更に好ましくはメチル、エチルである。更に、R、 R^1 及び R^4 においては、特に好ましくは、メチルである。

【0024】

〈置換基群B〉の定義における「アルカノイルオキシ基」の「アルカノイル基」；並びに〈置換基群B〉、〈置換基群B 1〉及び〈置換基群B 2〉の定義における「アルカノイルチオ基」の「アルカノイル基」とは、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ラウロイル、トリデカノイル、ミリストイル、パルミトイ

ル、ステアロイル、アイコサノイル、ドコサノイル、ペンタコサノイルのような炭素数1乃至25個の直鎖又は分枝鎖アルカノイル基を示し、好ましくは、炭素数1乃至12個のアルカノイル基であり、更に好ましくは、炭素数1乃至6個のアルカノイル基であり、特に好ましくは、炭素数1乃至4個のアルカノイル基であり、最も好ましくは、アセチル、プロピオニルである。

【0025】

R^4 の定義における「シクロアルキル基」とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルのような炭素数3乃至8個のシクロアルキル基を示し、好ましくは、炭素数3乃至7個のシクロアルキル基であり、更に好ましくは、炭素数3乃至6個のシクロアルキル基であり、特に好ましくは、シクロプロピルである。

【0026】

R^4 の定義における「アリール基」、及び、「＜置換基群A＞及び＜置換基群B＞より選択される基により置換されたアリール基」の「アリール基」とは、フェニル、インデニル、ナフチル、フェナンスレニル、アントラセニルのような炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素基を示し、好ましくはフェニル、ナフチルであり、更に好ましくは、フェニルである。

尚、上記「アリール基」は、炭素数3乃至10個のシクロアルキル基と縮環していてもよく、例えば、2-インダニルのような基を挙げることができる。

【0027】

R^4 の定義における「アラルキル基」、及び、「＜置換基群A＞及び＜置換基群B＞より選択される基により置換されたアラルキル基」の「アラルキル基」とは、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個の「アリール基」で置換された「低級アルキル基」を示し、好ましくは、炭素数6乃至10個のアリール基で1個置換された炭素数1乃至4個のアルキル基である。

【0028】

＜置換基群A＞、＜置換基群A1＞、＜置換基群A2＞の定義における「低級アルコキシ基」とは、前記「低級アルキル基」が酸素原子に結合した基を示し、そのような基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、1-メチルペンチルオキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシ、2-エチルブトキシのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を挙げることができ、好ましくは、炭素数1乃至4の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、特に好ましくは、メトキシ、エトキシである。

【0029】

＜置換基群A＞、＜置換基群A1＞の定義における「低級アルキルチオ基」とは、前記「低級アルキル基」が硫黄原子に結合した基を示し、そのような基としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、t-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、2-メチルブチルチオ、ネオペンチルチオ、1-エチルプロピルチオ、ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、1-メチルペンチルチオ、3, 3-ジメチルブチルチオ、2, 2-ジメチルブチルチオ、1, 1-ジメチルブチルチオ、1, 2-ジメチルブチルチオ、1, 3-ジメチルブチルチオ、2, 3-ジメチルブチルチオ、2-エチルブチルチオのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基を挙げることができ、好ましくは、炭素数1乃至4の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基であり、特に好ましくは、メチルチオ、エチルチオである。

【0030】

＜置換基群B＞の定義における「低級アルキルスルフィニル基」とは、前記「

低級アルキル基」がスルフィニル基に結合した基を示し、そのような基としては、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、s-ブチルスルフィニル、t-ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、イソペンチルスルフィニル、2-メチルブチルスルフィニル、ネオペンチルスルフィニル、1-エチルプロピルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル、イソヘキシルスルフィニル、4-メチルペンチルスルフィニル、3-メチルペンチルスルフィニル、2-メチルペンチルスルフィニル、1-メチルペンチルスルフィニル、3, 3-ジメチルブチルスルフィニル、2, 2-ジメチルブチルスルフィニル、1, 1-ジメチルブチルスルフィニル、1, 2-ジメチルブチルスルフィニル、1, 3-ジメチルブチルスルフィニル、2, 3-ジメチルブチルスルフィニル、2-エチルブチルスルフィニルのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルスルフィニル基を挙げることができ、好ましくは、炭素数1乃至4の直鎖又は分枝鎖アルキルスルフィニル基である。

【0031】

<置換期群B>、<置換基群B3>及び<置換基群B4>の定義における「シクロアルキルオキシ基」とは、前記「シクロアルキル基」が酸素に結合した基を示し、そのような基としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシのような炭素数3乃至8個のシクロアルキルオキシ基を挙げることができ、好ましくは、炭素数3乃至7個のシクロアルキルオキシ基であり、更に好ましくは、炭素数5又は6個のシクロアルキルオキシ基であり、特に好ましくは、シクロペンチルオキシである。

【0032】

<置換基群B>、<置換基群B1>及び<置換基群B2>の定義における「ハロゲン低級アルコキシ基」とは、前記「ハロゲン原子」が前記「低級アルコキシ基」のアルキル部分に結合した基を示し、そのような基としては、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2-クロロエトキシ、2-ブロモエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ

、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、3-フルオロプロポキシ、4-フルオロブトキシ、クロロメトキシ、トリクロロメトキシ、ヨードメトキシ、ブロモメトキシのような基を挙げることができ、好ましくは、炭素数1乃至4個のハロゲノアルコキシ基であり、更に好ましくは、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2-クロロエトキシ、2-ブロモエトキシ、3-フルオロプロポキシ、4-フルオロブトキシ、クロロメトキシ、トリクロロメトキシ、ブロモメトキシであり、特に好ましくは、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシである。

【0033】

＜置換基群B＞、＜置換基群B1＞及び＜置換基群B2＞の定義における「低級アルキレンジオキシ基」とは、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ、テトラメチレンジオキシ、ペンタメチレンジオキシ、ヘキサメチレンジオキシ、プロピレンジオキシのような炭素数1乃至6個の直鎖若しくは分枝鎖アルキレンジオキシ基を挙げることができ、好ましくは、炭素数1乃至4個のアルキレンジオキシ基であり、更に好ましくは、メチレンジオキシ、エチレンジオキシである。

【0034】

＜置換基群B2＞及び＜置換基群B4＞の定義における「ハロゲン原子で置換された低級アルキル基」とは、前記「ハロゲン原子」が前記「低級アルキル基」に結合した基を示し、そのような基としては、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、3-フルオロプロピル、4-フルオロブチル、クロロメチル、トリクロロメチル、2-クロロエチル、3-クロロプロピル、ブロモメチル、2-ブロモエチル、ヨードメチル、2-ヨードエチル、クロロジフルオロメチル、ブロモジフルオロメチルのような基を挙げることができ、好ましくは、炭素数1乃至4個のハロゲノアルキルであり、更に好ましくは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、3-フルオロプロピル、4-フルオロブチル

、クロロメチル、トリクロロメチル、ブロモメチルであり、特に好ましくは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルである。

【0035】

R^a の定義における「生体内で除去される基」とは、人体内で加水分解等の生物学的方法により除去される基、即ち、式 $-NHR^a$ (式中、 R^a は、前記と同意義を示す。) から、遊離のアミノ基 (基 $-NH_2$) を生成する基を示し、そのような基か否かは、ラットやマウスのような実験動物に経口投与又は静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、対応する化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できるか否かにより決定でき、そのような基としては、例えば、前記「アルカノイル基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリアル環が置換されていてもよい「アラールキルオキシカルボニル基」；ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチルのような「アルカノイルオキシメチル基」；メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、ペンチルオキシカルボニルオキシメチルのような低級アルコキシカルボニルオキシメチル基；及び (5-フェニル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル、[5-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル]メチル、[5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル]メチル、[5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル]メチル、[5-(4-

クロロフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル、(2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル、(5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル、(5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル、(5-イソプロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル、(5-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチルのような、ジオキサレンの5位が前記「低級アルキル」又は前記「アリール」によって置換されていてもよい「(2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル基」；等を挙げることができ、好ましくは、炭素数1乃至12個の「アルカノイル基」、炭素数2乃至5個の「アルコキシカルボニル基」、炭素数7乃至8個の「アラルキルオキシカルボニル基」、炭素数3乃至6個の「アルカノイルオキシメチル基」、炭素数3乃至6個の「アルコキシカルボニルオキシメチル基」又は「(2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル基」であり、更に好ましくは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル又は(5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチルであり、特に好ましくは、アセチルである。

【0036】

好ましい、R¹の具体例としては、メチル、エチル、アミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、バレリルアミノ、イソバレリルアミノ、ピバロイルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、アセチルオキシメチルアミノ、プロピオニルオキシメチルアミノ、メトキシカルボニルオキシメチルアミノ、エトキシカルボニルオキシメチルアミノ、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチルアミノ及び(5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチルアミノを挙げることができ、更に好

ましくは、メチル、アミノ、アセチルアミノであり、特に好ましくは、アミノ、アセチルアミノである。

【0037】

好ましい R^2 の具体例としては、フェニル基；4-メルカプトフェニル、4-アセチルチオフェニル、4-プロピオニルチオフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、p-トリル、4-エチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-メチルチオフェニル、4-エチルチオフェニル、4-メチルスルフィニルフェニル、4-エチルスルフィニルフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジメチルフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3-クロロ-4-メトキシフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、3-メチル-4-メトキシフェニル、3,5-ジクロロ-4-メトキシフェニル、4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニルのような、メルカプト、 C_1-C_4 アルカノイルチオ、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルチオ及び C_1-C_4 アルキルスルフィニルから選ばれる1乃至3個の置換基を有するフェニル基；4-トリフルオロメチルフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニルのような、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ若しくはトリフルオロメトキシ置換フェニル；3,4-メチレンジオキシフェニル、3,4-エチレンジオキシフェニルのような、メチレンジオキシ若しくはエチレンジオキシ置換フェニル基を挙げることができる。更に、 R^2 が、置換基を有するフェニル基を示す場合、その置換基の数は、好ましくは1乃至3個であり、更に好ましくは、1又は2個である。

【0038】

好ましい R^3 の具体例としては、水素原子；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチルのような C_1-C_4 アルキル基；及びフルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、3-フルオロプロピル、4-フルオロブチ

ル、2-クロロエチル、3-クロロプロピルのようなハロゲノ $C_1 - C_4$ アルキル基を挙げることができ、更に好ましくは、水素原子；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子；メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、2-フルオロエチル基又は2-クロロエチル基である。

【0039】

好ましい R^4 の具体例としては、水素原子；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシルのような $C_1 - C_6$ アルキル基；置換基として、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン、及びメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシのような $C_1 - C_4$ アルコキシから選ばれる置換基を有する前記のアルキル基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルのような $C_3 - C_7$ シクロアルキル基；下記の置換基を有していてもよいフェニル、ナフチルのような $C_6 - C_{10}$ アリール基；アリール部分に下記の置換基を有していてもよいベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルのような $C_6 - C_{10}$ アリール $C_1 - C_4$ アルキル基（ここに、上記アリール基又はアリールアルキル基のアリール部分の置換基は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチルのような $C_1 - C_4$ アルキル；フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、トリクロロメチル、クロロジフルオロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、2-ヨードエチル、3-フルオロプロピル、4-フルオロプロピルのようなハロゲノ $C_1 - C_4$ アルキル；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシのような $C_1 - C_4$ アルコキシ基；シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシのような $C_3 - C_7$ シクロアルキルオキシである。）を挙げることができ、更に好ましくは、水素原子；メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、イソブチルのような $C_1 - C_4$ アルキル基；フルオロメチル、ジフルオロメチル

、クロロジフルオロメチル、ブロモジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルのようなモノ、ジ若しくはトリハロゲノC₁ - C₄ アルキル基；ヒドロキシメチル基；メトキシメチル、エトキシメチルのようなC₁ - C₄ アルコキシメチル基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルのようなC₃ - C₆ シクロアルキル基；フェニル基；4-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニルのようなモノ若しくはジフルオロフェニル基；4-メトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニルのようなモノ若しくはジメトキシフェニル基；p-トリル、o-トリルのようなトリル基；3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニルのようなシクロペンチルオキシ（メトキシ）フェニル基；4-トリフルオロメチルフェニルのようなトリフルオロメチルフェニル基；ベンジル基；4-メトキシベンジル、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジルのような置換ベンジル基；フェネチル基；1-ナフチル、2-ナフチルのようなナフチル基；1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルのようなナフチルメチル基である。

【0040】

「その薬理上許容される塩」とは、本発明の化合物（I）及び（II）は、塩にすることができるので、その塩をいい、そのような塩としては、好適にはナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルーフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；

又、本発明の化合物（I）及び（II）は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような塩も

本発明に包含される。

【0041】

更に、本発明の化合物（I）は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのような塩も本発明に包含される。

【0042】

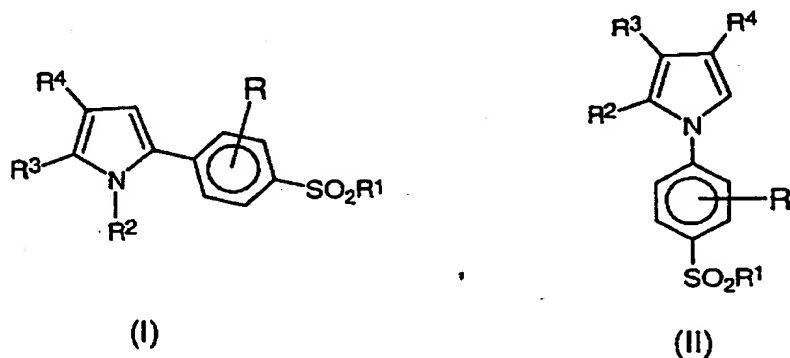
本発明の化合物（I）及び（II）は、分子内に不斉炭素を有する場合があります、各々がR配位、S配位である立体異性体が存在するが、その各々、あるいはそれらの任意の割合の混合物のいずれも本発明に包含される。

【0043】

本発明の化合物（I）及び（II）の具体例としては、例えば、下記表1（一般式（I）で表される化合物）及び表2（一般式（II）で表される化合物）に示すような化合物を挙げることができる。

【0044】

【化3】



【0045】

【表1】

表 1

化合物 番 号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1-1	H	Me	Ph	H	H

1-2	H	Me	Ph	H	Me
1-3	H	Me	4-F-Ph	H	H
1-4	H	Me	4-F-Ph	F	H
1-5	H	Me	4-F-Ph	Cl	H
1-6	H	Me	4-F-Ph	Br	H
1-7	H	Me	4-F-Ph	I	H
1-8	H	Me	4-F-Ph	Me	H
1-9	H	Me	4-F-Ph	Et	H
1-10	H	Me	4-F-Ph	Pr	H
1-11	H	Me	4-F-Ph	Bu	H
1-12	H	Me	4-F-Ph	CH ₂ F	H
1-13	H	Me	4-F-Ph	CHF ₂	H
1-14	H	Me	4-F-Ph	CF ₃	H
1-15	H	Me	4-F-Ph	H	Me
1-16	H	Me	4-F-Ph	F	Me
1-17	H	Me	4-F-Ph	Cl	Me
1-18	H	Me	4-F-Ph	Br	Me
1-19	H	Me	4-F-Ph	I	Me
1-20	H	Me	4-F-Ph	Me	Me
1-21	H	Me	4-F-Ph	Et	Me
1-22	H	Me	4-F-Ph	Pr	Me
1-23	H	Me	4-F-Ph	H	Et
1-24	H	Me	4-F-Ph	H	Pr
1-25	H	Me	4-F-Ph	H	Bu
1-26	H	Me	4-F-Ph	H	cPr
1-27	H	Me	4-F-Ph	H	Ph
1-28	H	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ Ph
1-29	H	Me	4-F-Ph	H	CHF ₂
1-30	H	Me	4-F-Ph	Me	CHF ₂

1-31	H	Me	4-F-Ph	H	CF ₃
1-32	H	Me	4-F-Ph	Me	CF ₃
1-33	H	Me	4-MeO-Ph	H	H
1-34	H	Me	4-MeO-Ph	H	Me
1-35	H	Me	4-Cl-Ph	H	H
1-36	H	Me	4-Cl-Ph	H	Me
1-37	H	Me	4-Me-Ph	H	H
1-38	H	Me	4-Me-Ph	H	Me
1-39	H	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	H
1-40	H	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	Me
1-41	H	Me	3,4-メチレン [~] オキシ-Ph	H	H
1-42	H	Me	3,4-メチレン [~] オキシ-Ph	H	Me
1-43	H	Me	3-Cl-4-MeO-Ph	H	H
1-44	H	Me	3-Cl-4-MeO-Ph	H	Me
1-45	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	H
1-46	H	Me	4-CF ₃ O-Ph	H	H
1-47	H	Me	3-F-4-MeO-Ph	H	H
1-48	H	Me	3-F-4-MeO-Ph	H	Me
1-49	H	Me	3-Me-4-MeO-Ph	H	H
1-50	H	Me	3-Me-4-MeO-Ph	H	Me
1-51	H	Me	3,4-diF-Ph	H	H
1-52	H	Me	3,4-diF-Ph	H	Me
1-53	H	Me	2,4-diF-Ph	H	H
1-54	H	Me	2,4-diF-Ph	H	Me
1-55	H	Me	3,4-diMe-Ph	H	H
1-56	H	Me	3,4-diMe-Ph	H	Me
1-57	H	Me	3,4-diCl-Ph	H	H
1-58	H	Me	3,4-diCl-Ph	H	Me
1-59	H	Me	3,4-di(MeO)-Ph	H	H

1-60	H	Me	3,4-di (MeO)-Ph	H	Me
1-61	H	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ OH
1-62	H	Me	4-F-Ph	Me	CH ₂ OH
1-63	H	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ OMe
1-64	H	Me	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OH
1-65	H	Me	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OMe
1-66	H	Me	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OH
1-67	H	Me	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OMe
1-68	H	Me	4-Me-Ph	H	CH ₂ OH
1-69	H	Me	4-Me-Ph	H	CH ₂ OMe
1-70	H	NH ₂	Ph	H	H
1-71	H	NH ₂	Ph	H	Me
1-72	H	NH ₂	Ph	Me	H
1-73	H	NH ₂	4-F-Ph	H	H
1-74	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Me
1-75	H	NH ₂	4-F-Ph	Cl	Me
1-76	H	NH ₂	4-F-Ph	Me	H
1-77	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Et
1-78	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Pr
1-79	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Bu
1-80	H	NH ₂	4-F-Ph	H	cPr
1-81	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Ph
1-82	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CH ₂ Ph
1-83	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CHF ₂
1-84	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CF ₃
1-85	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	H
1-86	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Me
1-87	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Bu
1-88	H	NH ₂	4-MeO-Ph	Me	H

1-89	H	NH ₂	4-EtO-Ph	H	H
1-90	H	NH ₂	4-EtO-Ph	H	Me
1-91	H	NH ₂	4-EtO-Ph	Me	H
1-92	H	NH ₂	4-PrO-Ph	H	Me
1-93	H	NH ₂	4-MeS-Ph	H	H
1-94	H	NH ₂	4-MeS-Ph	H	Me
1-95	H	NH ₂	4-MeS-Ph	Me	H
1-96	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	H
1-97	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	Me
1-98	H	NH ₂	4-Cl-Ph	Me	H
1-99	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	H
1-100	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	Me
1-101	H	NH ₂	4-Me-Ph	Me	H
1-102	H	NH ₂	3-Cl-4-F-Ph	H	H
1-103	H	NH ₂	3-Cl-4-F-Ph	H	Me
1-104	H	NH ₂	3-Cl-4-F-Ph	Me	H
1-105	H	NH ₂	3,4-メチレンジ オキシ-Ph	H	H
1-106	H	NH ₂	3,4-メチレンジ オキシ-Ph	H	Me
1-107	H	NH ₂	3-Cl-4-MeO-Ph	H	H
1-108	H	NH ₂	3-Cl-4-MeO-Ph	H	Me
1-109	H	NH ₂	3-Cl-4-MeO-Ph	Me	H
1-110	H	NH ₂	4-CF ₃ -Ph	H	H
1-111	H	NH ₂	4-CF ₃ O-Ph	H	H
1-112	H	NH ₂	3-F-4-MeO-Ph	H	H
1-113	H	NH ₂	3-F-4-MeO-Ph	H	Me
1-114	H	NH ₂	3-F-4-MeO-Ph	Me	H
1-115	H	NH ₂	3-Me-4-MeO-Ph	H	H
1-116	H	NH ₂	3-Me-4-MeO-Ph	H	Me
1-117	H	NH ₂	3-Me-4-MeO-Ph	Me	H

1-118	H	NH ₂	3,4-diF-Ph	H	H
1-119	H	NH ₂	3,4-diF-Ph	H	Me
1-120	H	NH ₂	3,4-diF-Ph	Me	H
1-121	H	NH ₂	2,4-diF-Ph	H	H
1-122	H	NH ₂	2,4-diF-Ph	H	Me
1-123	H	NH ₂	2,4-diF-Ph	Me	H
1-124	H	NH ₂	3,4-diMe-Ph	H	H
1-125	H	NH ₂	3,4-diMe-Ph	H	Me
1-126	H	NH ₂	3,4-diMe-Ph	Me	H
1-127	H	NH ₂	2,4-diCl-Ph	H	H
1-128	H	NH ₂	2,4-diCl-Ph	H	Me
1-129	H	NH ₂	2,4-diCl-Ph	Me	H
1-130	H	NH ₂	3,4-diCl-Ph	H	H
1-131	H	NH ₂	3,4-diCl-Ph	H	Me
1-132	H	NH ₂	3,4-diCl-Ph	Me	H
1-133	H	NH ₂	3,4-di(MeO)-Ph	H	H
1-134	H	NH ₂	3,4-di(MeO)-Ph	H	Me
1-135	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CH ₂ OH
1-136	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CH ₂ OMe
1-137	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OH
1-138	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OMe
1-139	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OH
1-140	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OMe
1-141	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	CH ₂ OH
1-142	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	CH ₂ OMe
1-143	H	NH ₂	4-Et-Ph	H	H
1-144	H	NH ₂	4-Et-Ph	H	Me
1-145	H	NH ₂	4-Et-Ph	Me	H
1-146	H	NH ₂	2,4,6-triMe-Ph	H	Me

1-147	H	NH ₂	4-MeO-Ph	Cl	H
1-148	H	NH ₂	4-MeO-Ph	Br	H
1-149	H	NH ₂	4-MeO-Ph	Cl	Me
1-150	H	NH ₂	2-F-4-Cl-Ph	H	Me
1-151	H	NH ₂	4-EtO-Ph	Cl	H
1-152	H	NH ₂	4-MeS-Ph	Cl	H
1-153	H	NH ₂	4-MeSO-Ph	H	Me
1-154	H	NH ₂	4-EtS-Ph	H	Me
1-155	H	NH ₂	2,4-diCl-Ph	Cl	H
1-156	H	NH ₂	4-SH-Ph	H	Me
1-157	H	NH ₂	4-AcS-Ph	H	Me
1-158	3-F	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Me
1-159	3-F	NH ₂	4-EtO-Ph	H	Me
1-160	3-F	NH ₂	3,4-diMe-Ph	H	Me
1-161	3-F	NH ₂	4-Cl-Ph	H	Me
1-162	3-F	NH ₂	4-F-Ph	H	Me
1-163	3-F	NH ₂	4-SH-Ph	H	Me
1-164	3-F	NH ₂	4-MeS-Ph	H	Me
1-165	3-F	NH ₂	4-EtS-Ph	H	Me
1-166	3-F	NH ₂	4-AcS-Ph	H	Me
1-167	3-Me	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Me
1-168	3-Me	NH ₂	4-EtO-Ph	H	Me
1-169	3-Me	NH ₂	3,4-diMe-Ph	H	Me
1-170	3-Me	NH ₂	4-Cl-Ph	H	Me
1-171	3-Me	NH ₂	4-F-Ph	H	Me
1-172	3-Me	NH ₂	4-MeS-Ph	H	Me

表1 (つづき)

化合物 番 号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1-173	H	NHFor	4-MeS-Ph	H	Me
1-174	H	NHAc	4-MeS-Ph	H	Me
1-175	H	NHPrn	4-MeS-Ph	H	Me
1-176	H	NHByr	4-MeS-Ph	H	Me
1-177	H	NHiByr	4-MeS-Ph	H	Me
1-178	H	NHVal	4-MeS-Ph	H	Me
1-179	H	NHiVal	4-MeS-Ph	H	Me
1-180	H	NHPiv	4-MeS-Ph	H	Me
1-181	H	NH(MeOCO)	4-MeS-Ph	H	Me
1-182	H	NH(EtOCO)	4-MeS-Ph	H	Me
1-183	H	NH(BzOCO)	4-MeS-Ph	H	Me
1-184	H	NH(AcOCH ₂)	4-MeS-Ph	H	Me
1-185	H	NH(PrnOCH ₂)	4-MeS-Ph	H	Me
1-186	H	NH(MeOCOCH ₂)	4-MeS-Ph	H	Me
1-187	H	NH(EtOCOCH ₂)	4-MeS-Ph	H	Me
1-188	H	NH[(5-Me-2-オキソ-1,3-ジ オキソリン-4-イル)CH ₂]	4-MeS-Ph	H	Me
1-189	H	NH[(5-Ph-2-オキソ-1,3-ジ オキソリン-4-イル)CH ₂]	4-MeS-Ph	H	Me

【0046】

【表2】

表 2

化合物 番 号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
------------	---	----------------	----------------	----------------	----------------

2-1	H	Me	Ph	H	H
2-2	H	Me	Ph	H	Me
2-3	H	Me	4-F-Ph	H	H
2-4	H	Me	4-F-Ph	F	H
2-5	H	Me	4-F-Ph	Cl	H
2-6	H	Me	4-F-Ph	Br	H
2-7	H	Me	4-F-Ph	I	H
2-8	H	Me	4-F-Ph	Me	H
2-9	H	Me	4-F-Ph	Et	H
2-10	H	Me	4-F-Ph	Pr	H
2-11	H	Me	4-F-Ph	H	Me
2-12	H	Me	4-F-Ph	H	Et
2-13	H	Me	4-F-Ph	H	Pr
2-14	H	Me	4-F-Ph	H	Bu
2-15	H	Me	4-F-Ph	H	cPr
2-16	H	Me	4-F-Ph	H	Ph
2-17	H	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ Ph
2-18	H	Me	4-F-Ph	H	CHF ₂
2-19	H	Me	4-F-Ph	H	CF ₃
2-20	H	Me	4-MeO-Ph	H	H
2-21	H	Me	4-MeO-Ph	Me	H
2-22	H	Me	4-MeO-Ph	H	Me
2-23	H	Me	4-Cl-Ph	H	H
2-24	H	Me	4-Cl-Ph	Me	H
2-25	H	Me	4-Me-Ph	H	H
2-26	H	Me	4-Me-Ph	Me	H
2-27	H	Me	4-Me-Ph	H	Me
2-28	H	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	H

2-29	H	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	Me
2-30	H	Me	3,4-メチレンジ・オキシ-Ph	H	H
2-31	H	Me	3,4-メチレンジ・オキシ-Ph	H	Me
2-32	H	Me	3-Cl-4-MeO-Ph	H	H
2-33	H	Me	3-Cl-4-MeO-Ph	H	Me
2-34	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	H
2-35	H	Me	4-CF ₃ O-Ph	H	H
2-36	H	Me	4-CHF ₂ O-Ph	H	H
2-37	H	Me	4-CHF ₂ O-Ph	Me	H
2-38	H	Me	3-F-4-MeO-Ph	H	H
2-39	H	Me	3-F-4-MeO-Ph	H	Me
2-40	H	Me	3-Me-4-MeO-Ph	H	H
2-41	H	Me	3-Me-4-MeO-Ph	H	Me
2-42	H	Me	3,4-diF-Ph	H	H
2-43	H	Me	3,4-diF-Ph	H	Me
2-44	H	Me	2,4-diF-Ph	H	H
2-45	H	Me	2,4-diF-Ph	H	Me
2-46	H	Me	3,4-diMe-Ph	H	H
2-47	H	Me	3,4-diCl-Ph	H	H
2-48	H	Me	3,4-diCl-Ph	H	Me
2-49	H	Me	3,4-di(MeO)-Ph	H	H
2-50	H	Me	3,4-di(MeO)-Ph	H	Me
2-51	H	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ OH
2-52	H	Me	4-F-Ph	H	CH ₂ OMe
2-53	H	Me	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OH
2-54	H	Me	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OMe
2-55	H	Me	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OH
2-56	H	Me	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OMe
2-57	H	Me	4-Me-Ph	H	CH ₂ OH

2-58	H	Me	4-Me-Ph	H	CH ₂ OMe
2-59	H	NH ₂	Ph	H	H
2-60	H	NH ₂	Ph	H	Me
2-61	H	NH ₂	Ph	Me	H
2-62	H	NH ₂	4-F-Ph	H	H
2-63	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Me
2-64	H	NH ₂	4-F-Ph	Me	H
2-65	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Et
2-66	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Pr
2-67	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Bu
2-68	H	NH ₂	4-F-Ph	H	cPr
2-69	H	NH ₂	4-F-Ph	H	Ph
2-70	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CH ₂ Ph
2-71	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CHF ₂
2-72	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CF ₃
2-73	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	H
2-74	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Me
2-75	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Et
2-76	H	NH ₂	4-MeO-Ph	Me	H
2-77	H	NH ₂	4-EtO-Ph	H	H
2-78	H	NH ₂	4-EtO-Ph	H	Me
2-79	H	NH ₂	4-EtO-Ph	Me	H
2-80	H	NH ₂	4-PrO-Ph	H	Me
2-81	H	NH ₂	4-MeS-Ph	H	H
2-82	H	NH ₂	4-MeS-Ph	H	Me
2-83	H	NH ₂	4-MeS-Ph	Me	H
2-84	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	H
2-85	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	Me
2-86	H	NH ₂	4-Cl-Ph	Me	H

2-87	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	H
2-88	H	NH ₂	4-Me-Ph	Me	H
2-89	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	Me
2-90	H	NH ₂	4-Et-Ph	H	H
2-91	H	NH ₂	4-Et-Ph	H	Me
2-92	H	NH ₂	4-Et-Ph	Me	H
2-93	H	NH ₂	4-iPr-Ph	H	Me
2-94	H	NH ₂	3-Cl-4-F-Ph	H	H
2-95	H	NH ₂	3-Cl-4-F-Ph	H	Me
2-96	H	NH ₂	3-Cl-4-F-Ph	Me	H
2-97	H	NH ₂	3,4-メチレンジ オキシ-Ph	H	H
2-98	H	NH ₂	3,4-メチレンジ オキシ-Ph	H	Me
2-99	H	NH ₂	3-Cl-4-MeO-Ph	H	H
2-100	H	NH ₂	3-Cl-4-MeO-Ph	H	Me
2-101	H	NH ₂	3-Cl-4-MeO-Ph	Me	H
2-102	H	NH ₂	4-CF ₃ -Ph	H	Me
2-103	H	NH ₂	4-CHF ₂ O-Ph	H	Me
2-104	H	NH ₂	4-CF ₃ O-Ph	H	Me
2-105	H	NH ₂	2-F-4-MeO-Ph	H	Me
2-106	H	NH ₂	3-F-4-MeO-Ph	H	Me
2-107	H	NH ₂	3-F-4-MeO-Ph	Me	H
2-108	H	NH ₂	3-Me-4-MeO-Ph	H	H
2-109	H	NH ₂	3-Me-4-MeO-Ph	H	Me
2-110	H	NH ₂	3-Me-4-MeO-Ph	Me	H
2-111	H	NH ₂	3,4-diF-Ph	H	H
2-112	H	NH ₂	3,4-diF-Ph	H	Me
2-113	H	NH ₂	3,4-diF-Ph	Me	H
2-114	H	NH ₂	2,4-diF-Ph	H	H
2-115	H	NH ₂	2,4-diF-Ph	H	Me

2-116	H	NH ₂	2,4-diF-Ph	Me	H
2-117	H	NH ₂	3,4-diMe-Ph	H	H
2-118	H	NH ₂	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-119	H	NH ₂	3,4-diMe-Ph	Me	H
2-120	H	NH ₂	2,4-diCl-Ph	H	H
2-121	H	NH ₂	2,4-diCl-Ph	H	Me
2-122	H	NH ₂	2,4-diCl-Ph	Me	H
2-123	H	NH ₂	3,4-diCl-Ph	H	H
2-124	H	NH ₂	3,4-diCl-Ph	H	Me
2-125	H	NH ₂	3,4-diCl-Ph	Me	H
2-126	H	NH ₂	3,4-di(MeO)-Ph	H	H
2-127	H	NH ₂	3,4-di(MeO)-Ph	H	Me
2-128	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CH ₂ OH
2-129	H	NH ₂	4-F-Ph	H	CH ₂ OMe
2-130	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OH
2-131	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	CH ₂ OMe
2-132	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OH
2-133	H	NH ₂	4-Cl-Ph	H	CH ₂ OMe
2-134	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	CH ₂ OH
2-135	H	NH ₂	4-Me-Ph	H	CH ₂ OMe
2-136	H	NH ₂	3,5-diCl-4-MeO-Ph	H	Me
2-137	H	NH ₂	3,5-diMe-4-MeO-Ph	H	Me
2-138	H	NH ₂	2,3-diCl-Ph	H	Me
2-139	H	NH ₂	3,5-diCl-Ph	H	Me
2-140	H	NH ₂	2,4,5-triMe-Ph	H	Me
2-141	H	NH ₂	3-cPnO-4-MeO-Ph	H	Me
2-142	H	NH ₂	3-CF ₃ -4-Cl-Ph	H	Me
2-143	H	NH ₂	3-F-4-Me-Ph	H	Me
2-144	H	NH ₂	3-Me-4-Cl-Ph	H	Me

2-145	H	NH ₂	2,4-diMe-Ph	H	Me
2-146	H	NH ₂	4-OH-Ph	H	Me
2-147	H	NH ₂	3,5-diMe-Ph	H	Me
2-148	H	NHAc	4-MeO-Ph	H	Me
2-149	H	NHAc	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-150	H	NH ₂	4-MeO-Ph	H	3-cPnO- 4-MeO-Bz
2-151	H	NH ₂	4-MeSO-Ph	H	Me
2-152	3-F	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Me
2-153	3-F	NH ₂	4-EtO-Ph	H	Me
2-154	3-F	NH ₂	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-155	3-F	NH ₂	4-Cl-Ph	H	Me
2-156	3-F	NH ₂	4-F-Ph	H	Me
2-157	3-F	NH ₂	4-SH-Ph	H	Me
2-158	3-F	NH ₂	4-MeS-Ph	H	Me
2-159	3-F	NH ₂	4-EtS-Ph	H	Me
2-160	3-F	NH ₂	4-AcS-Ph	H	Me
2-161	3-Me	NH ₂	4-MeO-Ph	H	Me
2-162	3-Me	NH ₂	4-EtO-Ph	H	Me
2-163	3-Me	NH ₂	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-164	3-Me	NH ₂	4-MeS-Ph	H	Me

表 2 (つづき)

化合物 番 号	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
2-165	H	NHFor	4-MeO-Ph	H	Me
2-166	H	NHPrn	4-MeO-Ph	H	Me

2-167	H	NHByr	4-MeO-Ph	H	Me
2-168	H	NHiByr	4-MeO-Ph	H	Me
2-169	H	NHVal	4-MeO-Ph	H	Me
2-170	H	NHiVal	4-MeO-Ph	H	Me
2-171	H	NHPiv	4-MeO-Ph	H	Me
2-172	H	NH(MeOCO)	4-MeO-Ph	H	Me
2-173	H	NH(EtOCO)	4-MeO-Ph	H	Me
2-174	H	NH(BzOCO)	4-MeO-Ph	H	Me
2-175	H	NH(AcOCH ₂)	4-MeO-Ph	H	Me
2-176	H	NH(PrnOCH ₂)	4-MeO-Ph	H	Me
2-177	H	NH(MeOCOCH ₂)	4-MeO-Ph	H	Me
2-178	H	NH(EtOCOCH ₂)	4-MeO-Ph	H	Me
2-179	H	NH[(5-Me-2-オキソ-1,3- ジ・オキソレン-4-イル)CH ₂]	4-MeO-Ph	H	Me
2-180	H	NH[(5-Ph-2-オキソ-1,3- ジ・オキソレン-4-イル)CH ₂]	4-MeO-Ph	H	Me
2-181	H	NHFor	4-EtO-Ph	H	Me
2-182	H	NHAc	4-EtO-Ph	H	Me
2-183	H	NHPrn	4-EtO-Ph	H	Me
2-184	H	NHByr	4-EtO-Ph	H	Me
2-185	H	NHiByr	4-EtO-Ph	H	Me
2-186	H	NHVal	4-EtO-Ph	H	Me
2-187	H	NHiVal	4-EtO-Ph	H	Me
2-188	H	NHPiv	4-EtO-Ph	H	Me
2-189	H	NH(MeOCO)	4-EtO-Ph	H	Me
2-190	H	NH(EtOCO)	4-EtO-Ph	H	Me
2-191	H	NH(BzOCO)	4-EtO-Ph	H	Me
2-192	H	NH(AcOCH ₂)	4-EtO-Ph	H	Me
2-193	H	NH(PrnOCH ₂)	4-EtO-Ph	H	Me

2-194	H	NH(MeOCOCH ₂)	4-EtO-Ph	H	Me
2-195	H	NH(EtOCOCH ₂)	4-EtO-Ph	H	Me
2-196	H	NH[(5-Me-2-オキソ-1,3-ジ ^o オキソレン-4-イル)CH ₂]	4-EtO-Ph	H	Me
2-197	H	NH[(5-Ph-2-オキソ-1,3-ジ ^o オキソレン-4-イル)CH ₂]	4-EtO-Ph	H	Me
2-198	H	NHFor	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-199	H	NHPrn	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-200	H	NHByr	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-201	H	NHiByr	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-202	H	NHVal	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-203	H	NHiVal	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-204	H	NHPiv	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-205	H	NH(MeOCO)	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-206	H	NH(EtOCO)	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-207	H	NH(BzOCO)	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-208	H	NH(AcOCH ₂)	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-209	H	NH(PrnOCH ₂)	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-210	H	NH(MeOCOCH ₂)	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-211	H	NH(EtOCOCH ₂)	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-212	H	NH[(5-Me-2-オキソ-1,3-ジ ^o オキソレン-4-イル)CH ₂]	3,4-diMe-Ph	H	Me
2-213	H	NH[(5-Ph-2-オキソ-1,3-ジ ^o オキソレン-4-イル)CH ₂]	3,4-diMe-Ph	H	Me

上記表 1 及び表 2 において、

Acは、アセチルを示し、

Buは、ブチルを示し、

Byr は、ブチリルを示し、

iByrは、イソブチリルを示し、
 Bzは、ベンジルを示し、
 Etは、エチルを示し、
 For は、ホルミルを示し、
 Meは、メチルを示し、
 Phは、フェニルを示し、
 Piv は、ピバロイルを示し、
 cPn は、シクロペンチルを示し、
 Prは、プロピルを示し、
 cPr は、シクロプロピルを示し、
 iPr は、イソプロピルを示し、
 Prn は、プロピオニルを示し、
 iValは、イソバレリルを示し、
 Val は、バレリルを示す。

【0047】

上記表中、更に好ましい化合物としては、

- 1) 3-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、
- 2) 4-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、
- 3) 1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、
- 4) 1-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、
- 5) 5-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルスルホンフェニル)ピロール、
- 6) 2-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、
- 7) 1-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイル

フェニル) ピロール、

8) 4-エチル-2-(4-メトキシフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

9) 2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

10) 4-メチル-2-(4-メチルチオフェニル)-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

11) 2-(4-エトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

12) 2-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

13) 2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

14) 4-メチル-2-フェニル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

15) 2-(3,4-ジメチルフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

16) 2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

17) 4-メチル-1-(4-メチルチオフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

18) 5-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

19) 1-(3,4-ジメチルフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

20) 5-クロロ-1-(4-エトキシフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

21) 5-クロロ-1-(4-メチルチオフェニル)-2-(4-スルファモイルフェニル) ピロール、

22) 1-(4-エチルチオフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

23) 2-(3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

24) 1-(4-メルカプトフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

25) 1-(4-アセチルチオフェニル)-4-メチル-2-(4-スルファモイルフェニル)ピロール、

26) 1-(4-アセチルアミノスルホニルフェニル)-4-メチル-2-(4-メトキシフェニル)ピロール、及び

27) 1-(4-アセチルアミノスルホニルフェニル)-4-メチル-2-(3,4-ジメチルフェニル)ピロール

であり、特に好ましくは、上記、2)、6)、9)、10)、11)、12)、13)、15)、17)、26)、27)の化合物であり、最も好ましくは、11)、15)、17)、26)、27)の化合物である。

【0048】

【発明の実施の形態】

本発明の新規な組成物は、優れた腫瘍増殖の予防又は阻害活性を有し、且つ、毒性もないので、予防剤及び治療剤として有用である。

【0049】

本発明の組成物の形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口投与又は注射剤若しくは坐剤等による非経口投与を挙げることができ、これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸水素カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無

機系賦形剤を挙げることができる。)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩;タルク;コロイドシリカ;ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類;硼酸;アジピン酸;硫酸ナトリウムのような硫酸塩;グリコール;フマル酸;安息香酸ナトリウム;DLロイシン;脂肪酸ナトリウム塩;ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩;無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類;及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。)、崩壊剤(例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体;カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。)、安定剤(メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類;クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール、クレゾールのようなフェノール類;チメロサール;デヒドロ酢酸;及び、ソルビン酸を挙げることができる。)、矯味矯臭剤(例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。)、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

その使用量は症状、年齢、投与方法等により異なるが、例えば、経口投与の場合には、成人に対して1日あたり、下限として 0.01 mg/kg (好ましくは 0.1 mg/kg)、上限として、 50 mg/kg (好ましくは 10 mg/kg)を1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。静脈内投与の場合には、成人に対して1日当たり、下限として 0.001 mg/kg (好ましくは 0.01 mg/kg)、上限として、 10 mg/kg (好ましくは 5 mg/kg)を1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

【0050】

以下に、実施例及び製剤例をあげて本発明を更に具体的に説明する。

【0051】

【実施例1】

マウス肉腫S-180細胞に対する抗腫瘍効果

1群10匹のBalb/cヌードマウス（雌性、8週齢）の皮下に、マウス肉腫S-180細胞を 1×10^6 個移植した。

被検化合物は、0.5%カルボキシメチルセルロース（CMC）含有滅菌蒸留水にて懸濁し、1日1回、腫瘍細胞移植日より5日間経口投与した。

抗腫瘍活性は、次式に従い、移植後7日目の腫瘍増殖阻害率（GI%）で評価した。

$$GI(\%) = (1 - A/B) \times 100$$

A：化合物投与群の7日目の平均腫瘍体積（*）

B：無処置対照群の7日目の平均腫瘍体積（*）

*：腫瘍体積とは、 $1/2 \times [\text{腫瘍長径}] \times [\text{腫瘍短径}]^2$ をいう。

【0052】

結果を、表3に示した。

【0053】

【表3】

被検化合物	投与量 (mg/kg)	GI (%)
(1)	1	54

被検化合物（1）：2-（3，4-ジメチルフェニル）-4-メチル-1-（4-スルファモイルフェニル）ピロール

表3より明らかなように、本願組成物は、マウス腫瘍細胞の増殖を抑制した。

【0054】

【実施例2】

ヒト大腸癌KM12-HX細胞に対する抗腫瘍効果

1群10匹のBalb/cヌードマウス（雌性、7週齢）を使用し、フー等（X. Fu

et al., Anticancer Res., 12 (1992)) の方法に準じて、ヒト大腸癌KM12-HX細胞をヌードマウス盲腸部に同所移植した。

【0055】

即ち、アバチン麻酔下ヌードマウス左下腹部を開腹し、5mm角に細片した腫瘍片を吸収系手術糸にて盲腸部に縫着し、同所移植した。開腹部は吸収系手術糸で縫合し、手術後のマウスは加温にて速やかに麻酔から覚めさせた。

被検化合物は、0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)含有滅菌蒸留水にて懸濁し、1日1回、腫瘍細胞移植後3日より移植後7日、並びに、移植後10日から移植後13日まで計9回経口投与した。

抗腫瘍活性は、次式に従い、移植後14日目の腫瘍重量阻害率(GI%)で評価した。

$$GI(\%) = (1 - A' / B') \times 100$$

A' : 化合物投与群の14日目の平均腫瘍重量

B' : 無処置対照群の14日目の平均腫瘍重量

結果を、表4に示した。

【0056】

【表4】

被検化合物	投与量 (mg/kg)	GI (%)
(1)	0.3	12
	1	35
	3	45
	10	59

表4より明らかなように、本願組成物は、ヒト大腸癌細胞の増殖を同所移植部位において抑制した。

【0057】

【製剤例】 （カプセル剤）

消化性油状物、例えば、大豆油、綿実油又はオリーブ油中に入れた、化合物の混合物を調製し、正置換ポンプでゼラチン中に注入して、100 mgの活性成分を含有するソフトカプセルを得、洗浄後、乾燥した。

【0058】

【製剤例】 （錠剤）

常法に従って、100 mgの化合物、0.2 mgのコロイド性二酸化珪素、5 mgのステアリン酸マグネシウム、275 mgの微結晶性セルロース、11 mgのデンプン及び98.8 mgのラクトースを用いて製造した。

【0059】

尚、所望により、剤皮を塗布した。

【0060】

【製剤例】 （注射剤）

1.5 重量%の化合物を、10容量%のプロピレングリコール中で攪拌し、次いで、注射用水で一定容量にした後、滅菌して製造した。

【0061】

【製剤例】 （懸濁剤）

5 ml中に、100 mgの微粉化した化合物、100 mgのナトリウムカルボキシメチルセルロース、5 mgの安息香酸ナトリウム、1.0 gのソルビトール溶液（日本薬局方）及び0.025 mlのパニリンを含有するように製造した。

【0062】

【発明の効果】

本願発明の組成物は、より実際の治療に近いと考えられている、同所移植系の担癌モデル系を使用した場合においても、イン・ビトロ (in vitro) にて増殖阻害活性を示さない、あるいはシクロオキシゲナーゼ-2発現がない大腸癌株に対し、強い抗腫瘍作用を示した。

また、マウス肉種にも効果があったことから、本願発明の組成物は、抗腫瘍剤として、大腸癌を代表とする腫瘍性疾患の増殖予防又は抑制剤として有用である

特平 9-354499

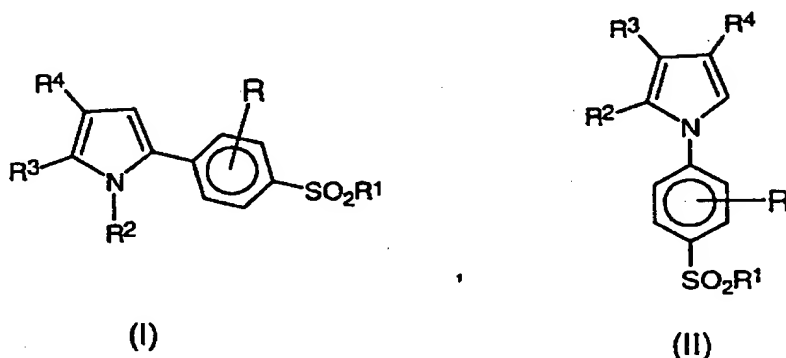
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 1, 2-ジフェニルピロール誘導体を含む腫瘍増殖の予防又は抑制剤に関する。

【解決手段】 一般式 (I) 又は一般式 (II) で表される化合物又はその薬理上許容される塩を含む腫瘍増殖の予防又は抑制剤。

【化 1】



R : H、ハロゲン、アルキル ; R^1 : アルキル、 NH_2 、 $-NHR^a$; R^2 : $\langle A \rangle$ 及び $\langle B \rangle$ で置換可のフェニル ; R^3 : H、ハロゲン、 $\langle A \rangle$ で置換可のアルキル ; R^4 : H、アルキル、 $\langle A \rangle$ で置換可のアルキル、シクロアルキル、 $\langle A \rangle$ 及び $\langle B \rangle$ で置換可のアリール、 $\langle A \rangle$ 及び $\langle B \rangle$ で置換可のアラルキル
 $\langle A \rangle$: OH、ハロゲン、アルコキシ、アルキルチオ。

$\langle B \rangle$: アルキル、アルカノイルオキシ、SH、アルカノイルチオ、アルキルスルフィニル、 $\langle A \rangle$ で置換されたアルキル、シクロアルキルオキシ、ハロゲノアルコキシ、アルキレンジオキシ。

【選択図】 なし。

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】
【識別番号】 000001856
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
【氏名又は名称】 三共株式会社
【代理人】 申請人
【識別番号】 100081400
【住所又は居所】 東京都品川区広町1-2-58 三共株式会社 特
許部
【氏名又は名称】 大野 彰夫
【選任した代理人】
【識別番号】 100092716
【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社
特許部
【氏名又は名称】 中田 ▲やす▼雄
【選任した代理人】
【識別番号】 100096666
【住所又は居所】 東京都品川区広町1-2-58 三共株式会社 特
許部
【氏名又は名称】 室伏 良信

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001856]

1. 変更年月日 1990年 8月15日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

氏 名 三共株式会社